DIE ÜBERWACHUNG VON SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT BEI Rh-NEGATIVEN SCHWANGEREN

FRIEDEMANN PULS

1972

PRINTKG
8 München 23
Clemensstraße 27
Telefon 342149

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München
Direktor Prof. Zander

DIE ÜBERWACHUNG VON SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT BEI Rh-negativen SCHWANGEREN

Analyse von 880 Geburten von April 1967 bis Juli 1969
der I. Frauenklinik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
FRIEDEMANN PULS
aus
Tettnang

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Hickl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Zander
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S. 2
II.	Fragestellung	S. 2-3
III.	Material und Methodik	S. 3-4
IV.	Gliederung der Ergebnisse	S. 5-6
V.	Ergebnisse	S. 7
VI.	Diskussion	S. 28
VII.	Klinische Schlußfolgerung	S. 39
VIII.	Zusammenfassung	S. 40
IX.	Literaturverzeichnis	S. 42
X.	Lebenslauf	S. 45

I. Einleitung

In der BR Deutschland und in Berlin-West werden jährlich ungefähr 900 000 Kinder geboren, (38), unter diesen Kindern sind etwa 0,5 % an einem Rhesus-bedingten morbus haemolyticus neonatorum erkrankt. (18).

Nach Preisler und Schneider sterben 15 - 30 % der an m.h.n. erkrankten Kinder entweder intrauterin oder in den ersten Lebensminuten. (25) .

Mit neuen Wegen in der Diagnose (Amniocentese) und in der Therapie (intrauterine Transfusion, verbesserte Austauschtransfusion post partum), mit dem Nachweis fetaler Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf und nicht zuletzt in der Prophylaxe durch Applikation von Immunglobulin Anti-D hofft man nun, diese Erkrankung eindämmen zu können.

Damit alle diese Möglichkeiten voll ausgenützt werden können, wurde zwecks intensiver Überwachung der schwangeren Mütter und ihrer gefährdeten Kinder an der 1. U.F.K. München eine Rhesus Kartei angelegt;

damit sollte geklärt werden:

II. Fragestellung:

1.) Wieviele rh.neg. Mütter sind gegen den Rh-Faktor sensibilisiert und bilden nun Antikörper gegen Rh.pos. Erythrozyten?

2.) Bei der wievielten Schwangerschaft oder Geburt wurden Rh-Antikörper der Mutter festgestellt?

3.) Wie verhält sich die perinatale Sterblichkeit der Kinder bei sensibilisierten und bei unsensibilisierten Müttern?

4.) Welche Treffsicherheit zeigt die Spektralanalyse des Fruchtwassers? (Amniocentese)

5.) Welche therapeutischen Möglichkeiten bietet die intrauterine Transfusion bei schwerer fetaler Rh-Schädigung?

6.) Zu welchem Zeitpunkt und auf welche Art wurden die Kinder der sensibilisierten Mütter entbunden, (wie verhält sich die Sterblichkeit zur Dauer der Schwangerschaft?)

7.) Bei wieviel Müttern ließen sich im Wochenbett Hbf-haltige Erythrozyten nachweisen?

8.) Welche Bedeutung für eine Sensibilisierung hat die Kompatibilität im ABO-System zwischen Mutter und Kind?

9.) Welche Erfolge zeigt die Prophylaxe mit Anti-D?
   a) welches Ergebnis brachte die Nachkontrolle (4-6 Monate post partum) von den mit Anti-D prophylaktisch behandelten Müttern?
   b) wie verlief eine nachfolgende Schwangerschaft bei vorheriger Anti-D Prophylaxe?

III.a) Methodik:

Als Material dienten alle Geburtsjournale der rh.neg. Mütter, die an der 1. U.F.K. München im Zeitraum von April 1967 bis Juli 1969 entbunden wurden.

Es wurden 880 Fälle analysiert und nachfolgenden Gesichtspunkten auf Lochkarten verschlüsselt und ausgewertet:

1.) Zur Person der Patientin wurden Name, Alter, Gravidität und Parität berücksichtigt. Ebenso wurde die Blutgruppe der Mutter und, wenn auffindbar, die des Kindesvaters vermerkt.

2.) In der Anamnese wurden intrauterin und post partum gestorbene Kinder, geborene rh.neg. und Rh.pos. Kinder und bereits evtl. ausgetauschte Kinder registriert.

3.) Zum Schwangerschaftsverlauf wurden der Zeitpunkt des positiven Antikörpernachweises, die Zahl der Amniocentesen und der letzte Extinktionswert (Delta E) (Liley), sowie die Frage nach einer intrauterinen Transfusion festgehalten.

4.) Zeitpunkt und Art der Entbindung wurden berücksichtigt.

5.) Über das Neugeborene wurden Zustand, Blutgruppe, Austauschtransfusion, direkter Coombstest und Kompatibilität auf ABO vermerkt. Alle Kinder, deren Zustand intrauterin spektralanalytisch überwacht worden war, wurden post partum zusätzlich auf den Haemoglobinwert und Serumbilirubinspiegel, sowie auf den Apgarscore hin untersucht.

6.) Im Wochenbett wurde die Hbf-Zelluntersuchung und die Anti-D-Prophylaxe festgehalten.

7.) Alle mit Anti-D behandelten Patientinnen wurden 4 - 6 Monate post partum angeschrieben, um eine Antikörpernachkontrolle durchführen zu können.

III b) Klinische Methodik:

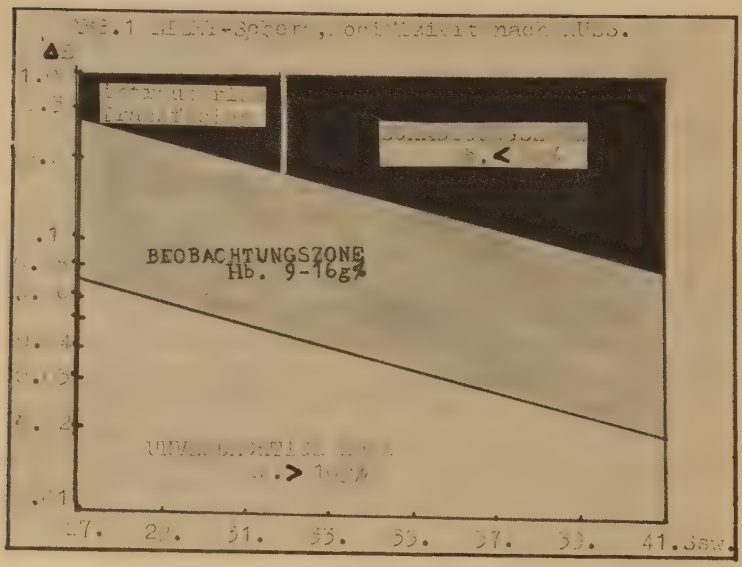
1. praenatale Diagnose und Therapie.

Der positive indirekte Coombstest einer Schwangeren ist die Indikation für die AMNIOCENTESE.

Hierbei wird, nachdem man sich vorher über die Lage der Plazenta vergewissert hat, durch die Bauchdecken hindurch Fruchtwasser entnommen, das spektralanalytisch untersucht wird.

Auf Grund der Korrelation des gefundenen Delta-E-Wertes mit dem fetalen Bilirubinspiegel stellte Liley 1961 (19) ein Schaubild auf, das den Gefährdungsgrad (3 Verdachtszonen) in Beziehung zur Schwangerschaftswoche (SSW) setzt und damit die Grundlage zur Therapie (vorzeitige Geburtseinleitung oder intrauterine Transfusion) schafft.

Abb. 1 Liley Schema (modifiziert nach Kuß)
Erklärung siehe oben



2. postpartale Therapie

Je nach Höhe des Bilirubinspiegels und dem Alter des Kindes richtet sich die Häufigkeit der Austauschtransfusion.

IV. Gliederung der Ergebnisse

I.	Zahl aller erfaßten Patientinnen	S. 7
II.	Alter der Patientinnen hinsichtlich der Zahl der Geburten	S. 7
III.	Die Zahl der Fälle auf I. parae, II. parae usw. bezogen	S. 7
IV.	Zahl der Aborte in Beziehung zur Anzahl der Geburten	S. 8
V.	Zahl der Fälle nach den Blutgruppen aufgeschlüsselt	S. 9
VI.	Anamnese	S. 9
VII.	Antikörpernachweis während der Schwangerschaft	S. 10
VIII.	Aufteilung der 80 "AK.pos." Frauen nach der Parität, bezw. Gravidität.	S. 10
IX.	Untersuchung der 80 Fälle bei pos. indir. Coombstest	S. 11
	1. Anamnese	S. 11
	2. Zeitpunkt der Entbindung	S. 12
	3. Art der Entbindung	S. 12
	4. Letalität	S. 13
	5. Letalität und Dauer der Tragzeit	S. 13
X.	Fruchtwasseranalyse	S. 14
	a) Vergleichswerte der 3 Verdachtszonen nach Liley	S. 14
X.	1) Untersuchung der unverdächtigen Zone	S. 16
	2) Untersuchung der Beobachtungszone	S. 17
	3) Untersuchung der Schädigungszone	S. 19
XI.	Vergleichswerte zwischen den "AK.pos." und "AK.neg." Fällen	S. 20
XII.	Weiterer Überblick über das Gesamtkollektiv aller 880 rh.neg. Mütter und deren Kindern	S. 21
	a) direkter Coombstest	S. 21
	b) direkter Coombstest und Austauschtransfusion	S. 21

XIII.	Zeitpunkt der Entbindung	S. 21
	a) Zeitpunkt der Entbindung bezogen auf die Entbindungsart	S. 22
	b) Zeitpunkt der Entbindung auf den Rh. Faktor bezogen	S. 23
	c) Zeitpunkt der Entbindung auf den Zustand des Kindes bezogen	S. 23
XIV.	Rhesusfaktor des Kindes	S. 24
XX.	Letalität aller 880 erfaßten Kinder insgesamt	S. 24
	a) Letalität der Rh. pos. Kinder	S. 24
	b) Letalität der rh. neg. Kinder	S. 24
	c) Letalität und Anamnese	S. 24
XVI.	Kompatibilität im ABO-System	S. 25
XVII.	"Hbf"-Kontrolle bei der Mutter im Wochenbett	S. 25
	a) "Hbf"-Kontrolle und Rhesuskonstellation	S. 25
	b) "Hbf"-Nachweis und ABO-Kompatibilität zwischen Mutter und Kind	S. 25
	c) "Hbf"-Nachweis und Letalität der Kinder	S. 26
XVIII.	Applikation von Anti-D-Serum	S. 26
	a) Anti-D-Prophylaxe der 69 "Hbf"pos. Mütter	S. 26
XIX.	Die Anti-D Prophylaxe insgesamt	S. 26
	a) Kompatibilität	S. 26
	b) Dosierung von Anti-D Immunglobulin	S. 27
	c) Anschreiben der mit Anti-D behandelten Mütter und Antikörpernachkontrolle	S. 27
XX.	Zweit- und Drittschwangerschaften	S. 27
	a) vorausgegangene rh. neg. Schwangerschaft	S. 27
	b) vorausgegangene Rh. pos. Schwangerschaft	S. 27
	c) Drittgraviditäten nach Anti-D Prophylaxe	S. 27

V. Auswertung der Rhesuskartei (Stand vom 30.7.69)

Im Januar 1969 wurde eine Rhesuskartei angelegt, die alle rh.neg. Frauen, die ab April 67 in der 1. Frauenklinik München entbunden wurden, erfaßt. (Das sind 16,5 % aller Geburten in diesem Zeitraum). Durch die Auswertung liegen folgende Ergebnisse vor:

I.) Anzahl der rh. neg. Mütter:

Insgesamt wurden in diesem Zeitabschnitt
880 rh.neg. Mütter untersucht.

II.) Alter der Mütter:

unter 20 Jahren	von 20 - 29	von 30 - 39	von 40 - 49
76	557	225	22

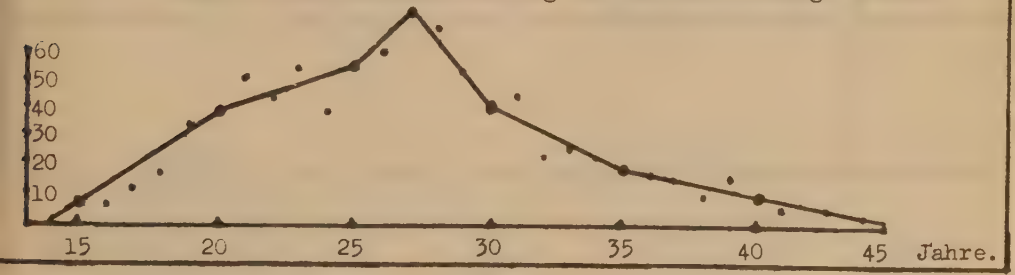
Alter der Patientinnen; darunter Anzahl der Fälle:

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	4	6	11	19	35	39	52	44	57	39	58	62	79	72

29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
55	41	47	25	27	11	20	15	16	10	13	9	5	5	1	0	2

44 45

Abb. 2 Die Altersverteilung bei den 880 rh.neg. Frauen

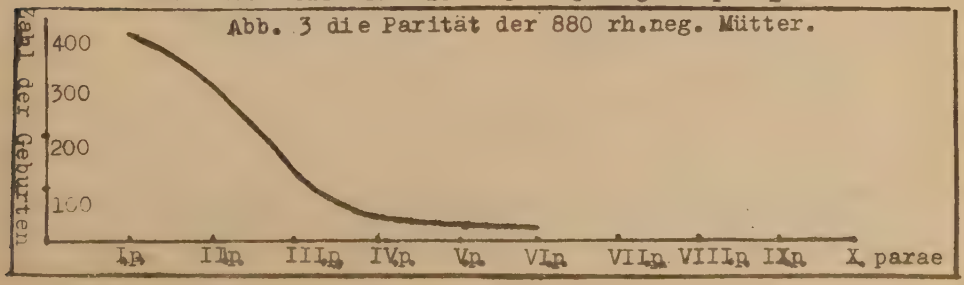


III. Anzahl der Geburten:

Von 880 Müttern waren:

1. Para	2.P.	3.P.	4.P.	5.P.	6.P.	7.P.	8.P.	9.P.	10.P.
384	283	124	48	23	3	6	3	4	2

Abb. 3 die Parität der 880 rh.neg. Mütter.

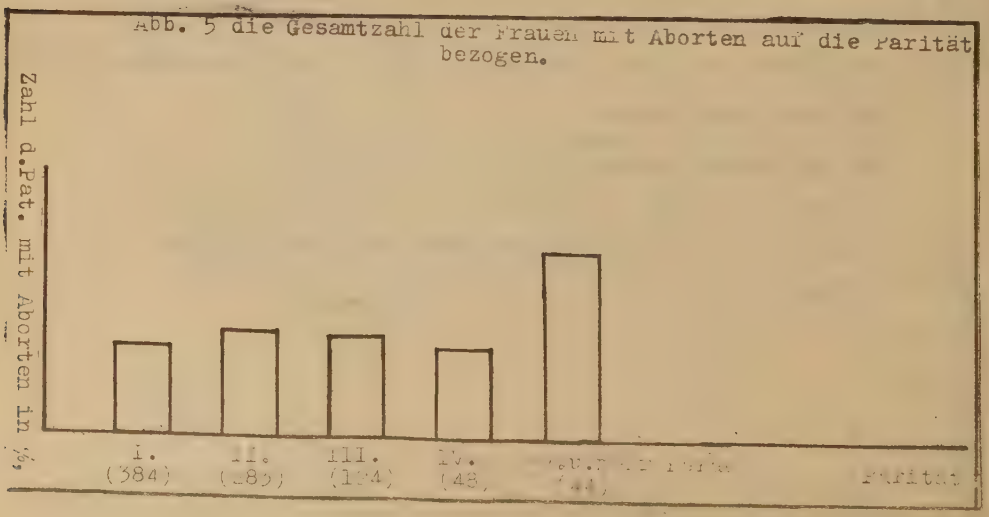


IV. Zahl der Aborte in Beziehung zur Zahl der Geburten.

Abb. 4. die Parität und die Zahl der Aborte bei 884 rh.neg. Frauen.

Parae	Zahl der Frauen				Gesamtzahl
	Mit keinem Abort	zwei	drei u.mehr Aborten		der Frauen mit Aborten
I. (384)		(48) 12,5%	(9) 2,3%	(7) 1,8%	(64) 16,7%
II. (283)		(44) 15,5%	(9) 3,2%	(4) 1,4%	(55) 19,6%
III. (124)		(21) 17,0%	(2) 1,6%	(0) 0%	(23) 18,6%
IV. (48)		(7) 14,6%	(0) 0%	(1) 2,1%	(8) 16,7%
V. und mehr (44)		(12) 27,3%	(2) 4,6%	(1) 2,3%	(15) 34,2%

Abb. 5 die Gesamtzahl der Frauen mit Aborten auf die Parität bezogen.



V. Nach den Blutgruppen aufgeschlüsselt:

Von den 880 rh. neg. Müttern waren:

0 : 388 A : 343 B : 110 AB : 39

Die Blutgruppenverteilung (ABO-System) hinsichtlich der Gesamtbevölkerung.

	0	A	B	AB
europäischer Durchschnitt (16)	43,%	46%	7%	4%
Blutgruppenverteilung der 880 rh.neg. Frauen	44,2	39,1	12,5%	4,5%

Abb.6 Aufteilung der 880 rh-Patientinnen nach den Blutgruppen

VI. Anamnese

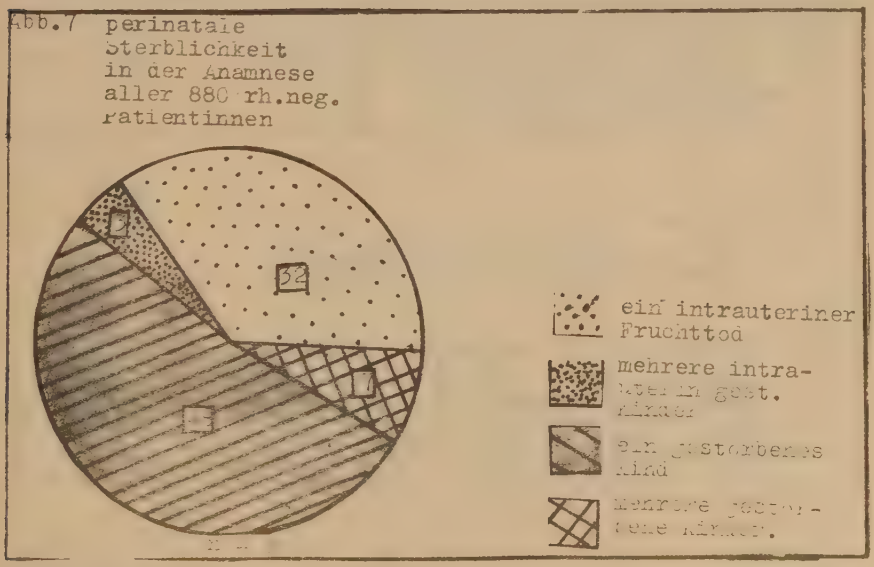


Abb.7 perinatale Sterblichkeit in der Anamnese aller 880 rh.neg. Patientinnen

Ca. 10 % aller erfaßten rh.neg. Frauen gaben in der Anamnese tote oder intrauterin abgestorbene Kinder an.

a) intrauteriner Fruchttod:

32 Frauen hatten einen intrauterinen Fruchttod, 3 Pat. hatten mehrere.

b) tote Kinder: 48 Mütter gaben in der Anamnese ein gestorbenes Kind an, 7 Patientinnen berichteten von mehreren post partum gestorbenen Kindern

VII. Antikörpernachweis während der Schwangerschaft

Nicht bei allen rh. neg. Schwangeren (724 Patientinnen) wurde der indirekte Coombstest durchgeführt, da einige von ihnen erst kurz vor dem Geburtstermin in die Klinik kamen.

80 Frauen (11 %) waren Antikörperträgerinnen;
66 von ihnen wurden von einem Rh.pos. Kind,
14 von einem rh.neg. Kind entbunden.

VIII. Aufteilung der 80 "Ak.pos." Frauen nach der Parität, bezw. Gravidität.

Abb. 8 Aufteilung nach der Gravidität.

Gravidität	I.	II.	III.	IV.	V. und mehr
Zahl der Antikörperträgerinnen	2	27	24	17	1

Abb. 9 Aufteilung nach der Parität.

Parität	I.	II.	III.	IV.	V. und mehr
Zahl der Antikörperträgerinnen	6	31	25	9	9

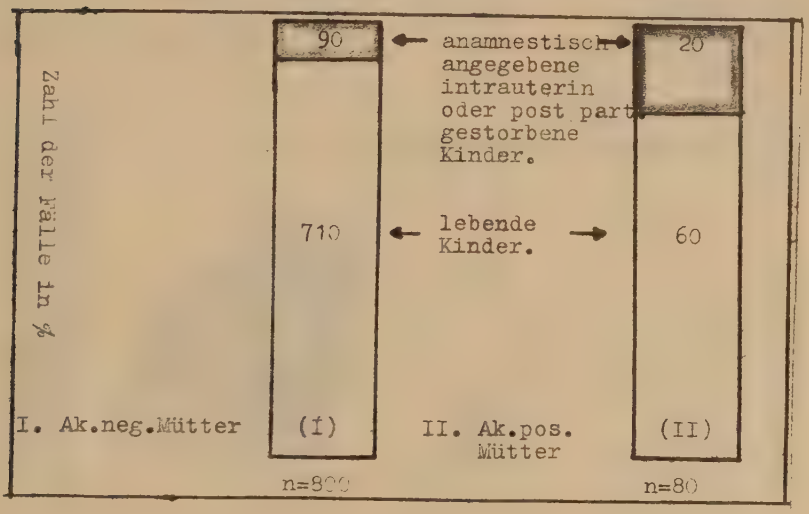
IX. Untersuchung der 80 Fälle bei pos. indir. Coombstest

1. Anamnese.

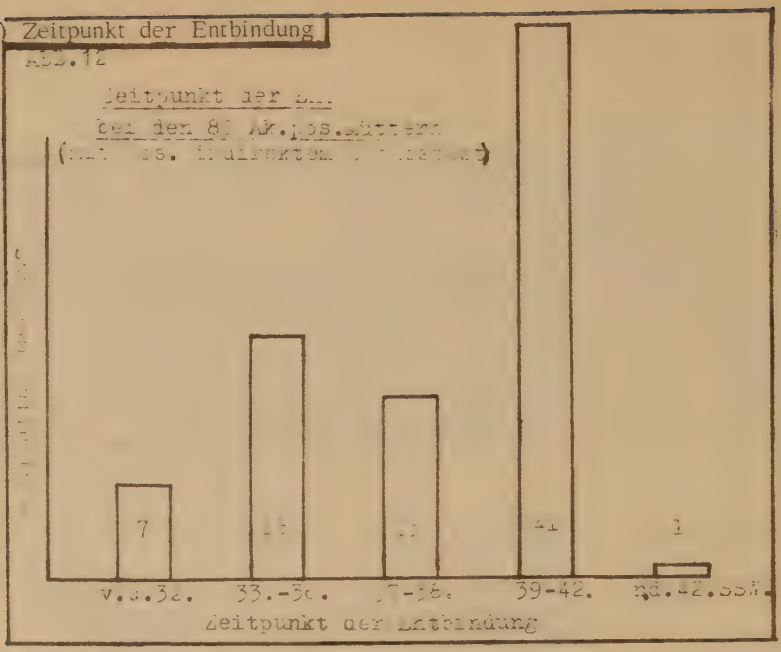
Abb. 10 Intrauteriner Fruchttod und gestorbene Kinder in der Anamnese der 80 Antikörperträgerinnen

Zahl der anamnestisch angegebenen Fälle			
ein intrauteriner Fruchttod	intrauteriner Fruchttod und gestorb. Kinder	ein gestorb. Kind	mehrere gest. Kinder
2	2	13	3

Abb. 11 Vergleich zwischen den toten und intrauterin abgestorbenen Kindern in der Anamnese der 800 AK. neg. und 80 AK.. neg. Mütter.

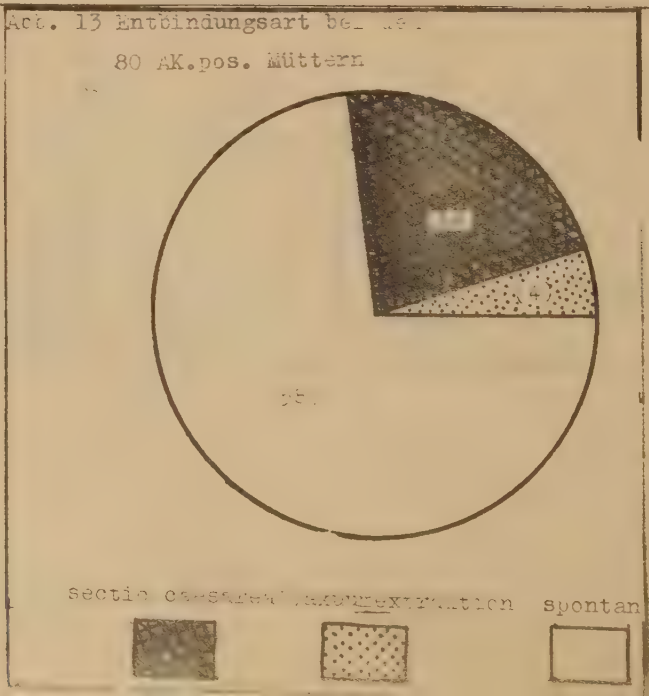


IX 2.) Zeitpunkt der Entbindung



Zeitpunkt d. Entbindung (Schwangerschaftswoche (Ssw.)	vor d. 32. Ssw.	zwischen d. 33. - 36. Ssw.	zwischen d. 37. - 38. Ssw.	zwischen d. 39. - 42 Ssw.	nach der 42. Ssw.
Anzahl der Fälle (n=80)	7	18	13	41	1

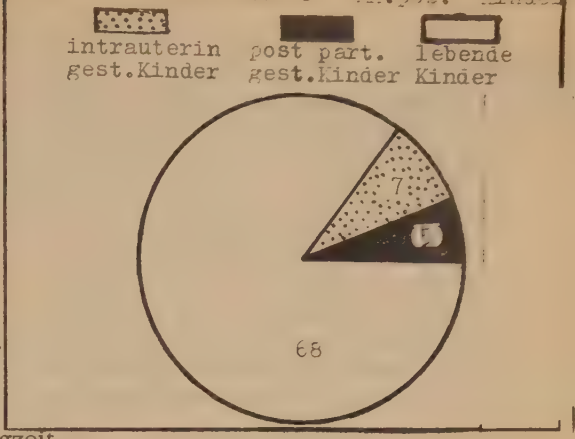
IX 3)



4. Letalität

Die Sterblichkeit der Kinder, bei deren Müttern in der Schwangerschaft Antikörper nachgewiesen wurden, belief sich auf ca. 15 %.(18 %, wenn man die rh. neg. Kinder von der Gesamtheit aller "Ak pos. Kinder" abzieht u. teilt sich wie folgt auf:
68 Kinder sind am Leben,
in 7 Fällen starben die Kinder intrauterin, 5 Neugeborene starben post partum, (davon kamen 4 Kinder bis 3. Lebenstag einschließlich, 1 nach dem 3. Lebenstag ad exitum.)

Abb. 14 Letalität der 80 "Ak.pos." Kinder



5. Letalität und Dauer der Tragzeit

Abb. 15 Die Letalität der 66 Rh.pos. und "Ak.pos." Kinder hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer.

Zeitpunkt der Entbindung (Schwangerschaftswoche)	v.d.32.	33-36	37-38	39-42	n.d.42.SSW.
Lebende Kinder	2	9	10	32	1
Sterblichkeit intrauterin	3	2	1	0	0
post partum	0	5	0	1	0

X. Fruchtwasseranalyse

Zur Überwachung der Antikörperträgerinnen in der Schwangerschaft wurde die Amniocentese durchgeführt. Die Extinktionswerte (ΔE), die sich bei der photometrischen Fruchtwasserbestimmung ergaben, wurden nach der von Liley (19) angegebenen Methode in 3 verschiedene Zonen eingeteilt. (siehe Abb. 1, klinische Methodik, S. 4).

Verteilung der 3 Verdachtszonen:

54 der 80 "AK pos." Schwangeren
wurden einer Fruchtwasseranalyse unterzogen.
Die Extinktionswerte lagen bei 13 Frauen in der unverdächtigen Zone, bei 29 Frauen in der Beobachtungszone, und bei 12 in der Schädigungszone.

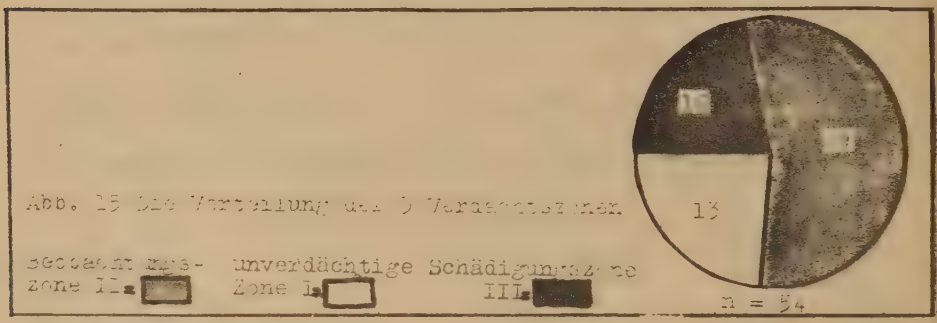


Abb. 15 Die Verteilung der 3 Verdachtszonen

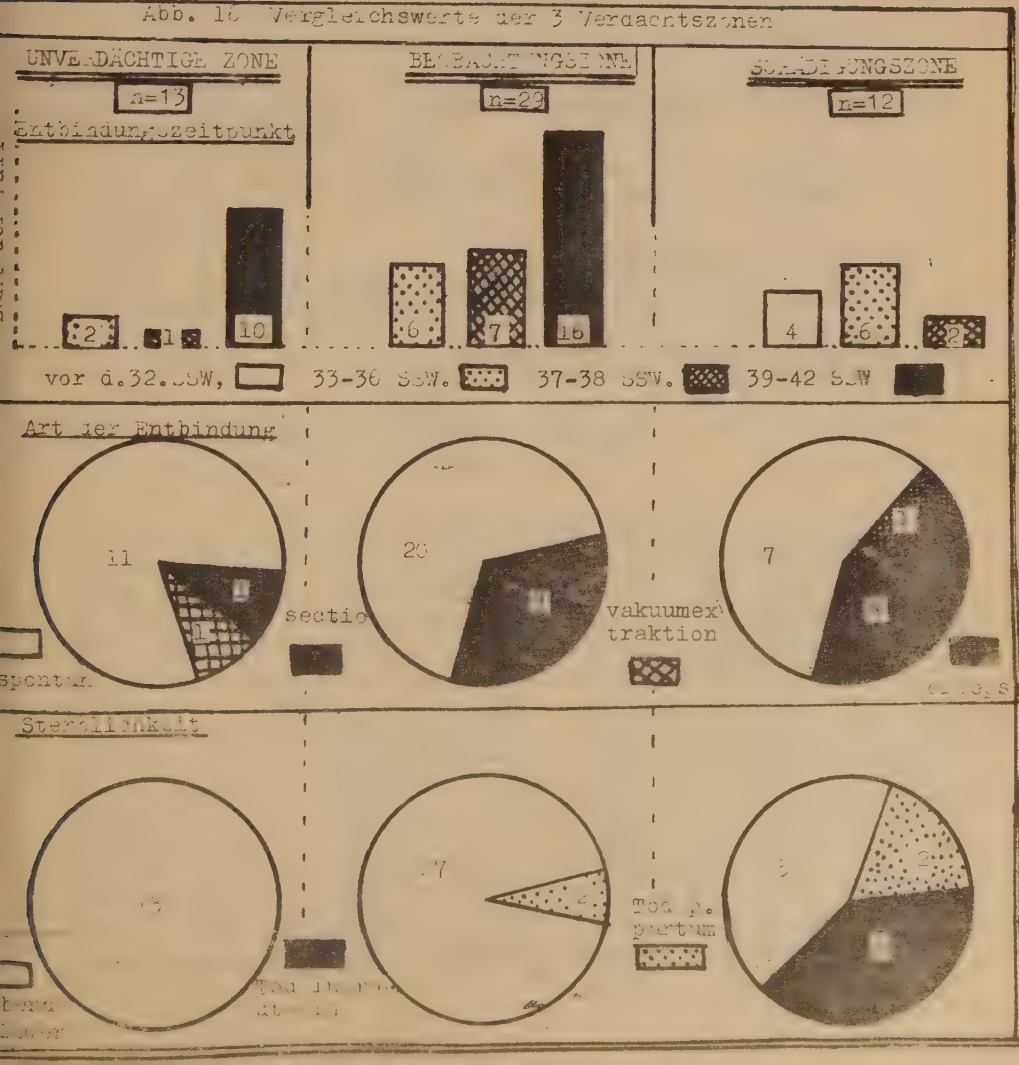
Xa.) Vergleichswerte (Kind) der 3 Verdachtszonen nach Liley

	unverdächtige Zone (n = 13)	Beobachtungszone (n = 29)	Schädigungs-zone (n = 12)
Hämoglobin g. Hb./100 ml Blut	18, 20	13, 98	11, 4
Bilirubin mg. Bil/100 ml Blut	3, 25	4. 91	5, 73
Apgarscore (nach 1 Min.)	8, 38	7, 68	3, 5
Geburtsgewicht in g	3500	2840	2275

X. a) Vergleichswerte (Kind) der 3 Verdachtszonen:

Entbindungszeit	unverdächtige Zone (n = 13)	Beobachtungszone (n = 29)	Schädigungszone (n = 12)
vor der 32. Ssw.	0	0	4
zw. d. 33. -36. Ssw.	2	6	6
zw. d. 37. -38. Ssw.	1	7	2
zw. d. 39. -42 Ssw.	10	16	0
Zustand der Kinder			
es leben	13	27	5
intrauteriner Fruchttod	0	0	5
Tod post partum	0	2	2

Abb. 16 Vergleichswerte der 3 Verdachtszonen



Verdachtszonen nach Liley.

X. 1) Untersuchung der unverdächtigen Zone (1)

Von den 13 untersuchten Frauen dieser Zone bekamen 4 rh. neg. Kinder. Von diesen Patientinnen waren 3 III. parae, 1 IV. parae.

Der mittlere Hämoglobingehalt (g Hb pro 100 ml Blut) der Rh. pos. Kinder post partum in der unverdächtigen Zone betrug 18, 2 g%, der Bilirubingehalt lag bei 3, 25 mg% , der durchschnittliche Apgar-Score belief sich auf 8, 4, das mittlere Geburtsgewicht auf 3500 g.

1a) ABO-Kompatibilität (n = 13).
Bei den Fällen, die auf ABO-Verträglichkeit untersucht worden sind, waren

2 ABO inkompatibel,
9 ABO kompatibel.

(2 Fälle wurden nicht daraufhin untersucht).

1b) Zeitpunkt der Entbindung (n = 13)
2 Mütter wurden zwischen der 33. -36. Ssw. entbunden (Querlage, grünes Fruchtwasser),
eine in der 37. Ssw. und 10 Frauen bekamen ihr Kind termingerecht zwischen der 39. und 42. Ssw.

1c) Art der Entbindung (n = 13)
11 Kinder wurden spontan geboren,
2 operativ, (eines durch Vakuumextraktion, eines durch sectio).

1d) Zustand der Kinder (n = 13)
Alle Kinder dieser Zone leben.

Darstellung der Fälle (unverdächtige Zone) bei Rh. Konstellation

(n = 9)

Hämoglobin des Kindes (g Hb/ 100 ml. Blut	Bilirubin des Kindes (mg Bil/ 100ml Blut)	Reife-grad	Apgar Score	Geburts-gewicht (in g)	Zahl der Austauschtrans-fusionen
1.) 11, 8	5, 6	reif	9	3470	1
2.) 16, o	6, 5	reif	8	4690	3
3.) 16, 0	2, 3	reif	9	3090	2
4.) 16, 2	2, 5	reif	5	3140	1
5.) 18, 2	/	reif	10	3200	1
6.) 19, 0	3, 2	reif	8	3470	1
7.) 21, 8	1, 9	überreif	9	3950	1
8.) 22, 0	/	nahezu reif	9	3100	2
9.) 23, 8	2, 3	reif	/	4050	1

X. 2.) Untersuchung in der Beobachtungszone

Hier war auffällig, daß nur 2 von 29 Müttern, bei denen eine Fruchtwasseranalyse durchgeführt wurde, später ein rh. neg. Kind bekamen; bemerkenswert war, daß bei diesen Frauen der ΔE - Wert bei späteren Amniocentesen stark abfiel, was darauf hinzudeuten schien, daß keine Rh.-Konstellation vorlag.

Die restlichen 27 Mütter bekamen Rh. pos. Kinder.

Der mittlere Hämoglobingehalt der Rh. pos. Kinder post partum in der Beobachtungszone betrug 13, 98 g%, der Bilirubingehalt lag bei 4, 91 mg%; der durchschnittliche Apgar-score belief sich auf 7, 68.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug hier 2840 g.

2a) ABO - Kompatibilität (n = 29)
Bei den Fällen, die auf ABO Verträglichkeit untersucht worden sind, waren

4 ABO inkompatibel,
24 ABO kompatibel.

Ein Fall wurde nicht daraufhin untersucht.

2b) Zeitpunkt der Entbindung (n = 29)
6 Mütter wurden zwischen der 33. - 36. Ssw. entbunden, 7 zwischen der 37. - 38. Ssw. und 16 Frauen bekamen ihr Kind termingerecht zwischen der 39. und 42. Ssw.

2) Art der Entbindung (n = 29)
20 Kinder wurden spontan geboren,
9 operativ (durch sectio) .

2d) Zustand der Kinder (n = 29)
27 Kinder leben, 2 starben bis einschließlich 3. Lebenstag.

X. 2) Darstellung der Fälle (Beobachtungszone) bei Rh-Konstellation (n = 29)

Unter-suchg. Nr.	Hämoglobin des Kindes g Hb/100 ml Blut	Bilirubin des Kindes mg Bil/ 100 ml Blut	Reife-grad	Apgar-score	Geburts-gewicht in g	Zahl d. Aus-tauschtrans-fusionen
1	6, 8	ohne Angabe	unreif	† 4Todpp.	2800	1
2	8, 0	5, 2	unreif	6	2160	3
3	8, 6	3, 2	unreif	† Todpp.	1470	1
4	9, 0	8, 7	nahezu reif	3	3050	3
5	10, 5	2, 1	unreif	7	1950	2
6	11, 0	9, 4	reif	9	3000	4
7	11, 4	10, 4	reif	9	3400	2
8	12, 0	6, 8	nahezu reif	7	3000	2
9	12, 5	4, 2	überreif	9	2900	1
10	13, 0	6, 7	reif	8	2820	1
11	13, 8	1, 2	reif	8	3400	1
12	14, 0	5, 8	reif	7	3420	1
13	14, 0	4, 2	reif	9	4200	2
14	14, 5	5, 4	reif	6	3600	3
15	15, 1	1, 6	reif	5	3150	2
16	15, 8	2, 3	reif	9	3100	1
17	16, 0	4, 5	reif	9	2950	3
18	16, 6	4, 9	reif	9	3330	1
19	16, 8	3, 6	reif	9	3070	1
20	16, 9	2, 6	reif	10	3860	1
21	18, 0	9, 0	nahezu reif	8	2350	0
22	19, 2	4, 3	unreif	9	2500	1
23	20, 0	7, 4	reif	9	2760	1
24	22, 0	2, 5	reif	9	3830	1
25	ohne Angabe	ohne Angabe	unreif	5	2480	5
26	ohne Angabe	ohne Angabe	reif	ohne Ang.	3520	1
27	ohne Angabe	1, 9	reif	9	3280	0

X. 3.) Untersuchung der Schädigungszone (n = 12)

Hier lag bei allen Patientinnen eine Rh-Konstellation vor.
Der mittlere Hämoglobingehalt der Kinder post partum in der Schädigungszone betrug 11, 48 g%, (wobei hier genau so wie beim Bilirubingehalt nur die Werte der lebend zur Welt gekommenen Kinder bekannt sind). Der Bilirubingehalt lag bei 5, 73 mg%.
Der durchschnittliche Apgarscore betrug 3, 5.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht belief sich auf 2275 g.

3. a) ABO-Kompatibilität (n = 12)

Bei den Fällen, die auf ABO-Verträglichkeit überprüft worden sind, waren 6 Fälle inkompatibel; (6 konnten nicht untersucht werden).

3. b) Zeitpunkt der Entbindung (n = 12)

Alle Kinder dieser Zone wurden vorzeitig geboren.
4 Schwangere wurden vor der 32. Ssw. entbunden, 6 zwischen der 33. - 36. Ssw., 2 Mütter bekamen ihr Kind zwischen der 37. - 38. Ssw.

3. c) Art der Entbindung (n = 12).

7 Kinder wurden spontan geboren, 5 operativ (4 durch sectio, 1 totes Kind durch Kopfschwartenzange).

3. d) Zustand der Kinder (n = 12)

5 Kinder leben, eines starb vor dem 3. Lebenstag, eines nach dem 3. Lebenstag, 5 Kinder starben intrauterin.

X. 3) Darstellung der Fälle (Schädigungszone)

Untersuchg. Nr.	Hämoglobin d. Kindes g Hb/ 100 ml Blut	Bilirubin d. Kindes mg. Bil/100 ml Blut	Reifegrad	Apgarscore	Zustand des Kindes	Geb. gew. in g	Zahl d. Austauschtransfusionen
1	5, 2	8, 4	unreif	3	lebt	1750	4
2	5, 8	4, 5	unreif	3	Tod p. p.	3200	2
3	7, 6	5, 2	unreif	1	lebt	2030	4
4	15, 2	9, 5	unreif	4	lebt	3000	4
5	17, 1	2, 8	unreif	5	lebt	2200	2
6	17, 5	4, 0	reif	5	lebt	2730	1
7	-	-	unreif	-	intrauteriner Fruchttod	1350	0
8	-	-	unreif	-	intrauteriner Fruchttod	1400	0
9	-	-	unreif	-	Tod p. p.	1830	3
10	-	-	unreif	-	intr. Fruchttod	2150	0
11	-	-	unreif	-	intr. Fruchttod	2440	0
12	-	-	unreif	-	intr. Fruchttod	2650	0

XI. Vergleichswerte zwischen den AK.pos. (indir. Coombstest positiv) und den AK.neg. (indir. Coombstest negativ) Fällen.

		AK.pos. Fälle		AK. neg. Fälle	
		n insgesamt 80 = 100 %	%	n insgesamt 800 = 100 %	%
Zeitpunkt der Entbindung	vor der 32. Ssw.	7	8,4 %	17	2,1 %
	zwischen d. 33. - 36. Ssw.	18	22,5 %	32	4,0 %
	zwischen d. 37. -38. Ssw.	13	16,2%	51	6,4 %
	39. -42Ssw.	41	51,3%	675	84,4 %
	nach d. 42. Ssw.	1	1,3%	25	2,1 %
Art der Entbindung	spontan	56	70 %	635	79,4 %
	Vakuum-extraktion u. Zange	6	7,5%	102	12,7 %
	sectio	18	22,5 %	63	7,9 %
Sterblichkeit	Tod post partum	5	6,25% (7,6%)	22	2,75%
	Tod intrauterin	7	8,75% (10,4%)	8	1,0 %
Sterblichkeit insgesamt		12	15 % (18 %)	30	3,75 %

P.S. Der Klammerwert bei den AK.pos. Fällen gibt die Sterblichkeit der 66. Rh.pos. Kinder an, wobei die 14 rh.neg. Kinder außer acht gelassen wurden.

Weiterer Überblick über das Gesamtkollektiv

aller 880 rh. neg. Mütter und deren Kinder

XII. a) Direkter Coombstest

Bei 854 Neugeborenen wurde der direkte Coombstest durchgeführt; bei 793 Kindern war der Suchtest negativ, bei 61 positiv. (Bei den 66 Rh.pos. Kindern, deren Mütter Antikörperträger waren, konnte nicht bei allen Neugeborenen der direkte Coombstest durchgeführt werden, da einige Kinder schon intrauterin abgestorben waren).

XII. b) Die Zahl der Austauschtransfusionen bei den 61 Kindern mit pos. direktem Coombstest

Zahl der Kinder	Austauschhäufigkeit
32	1 x
14	2 x
5	3 x
5	4 x
1	5 x

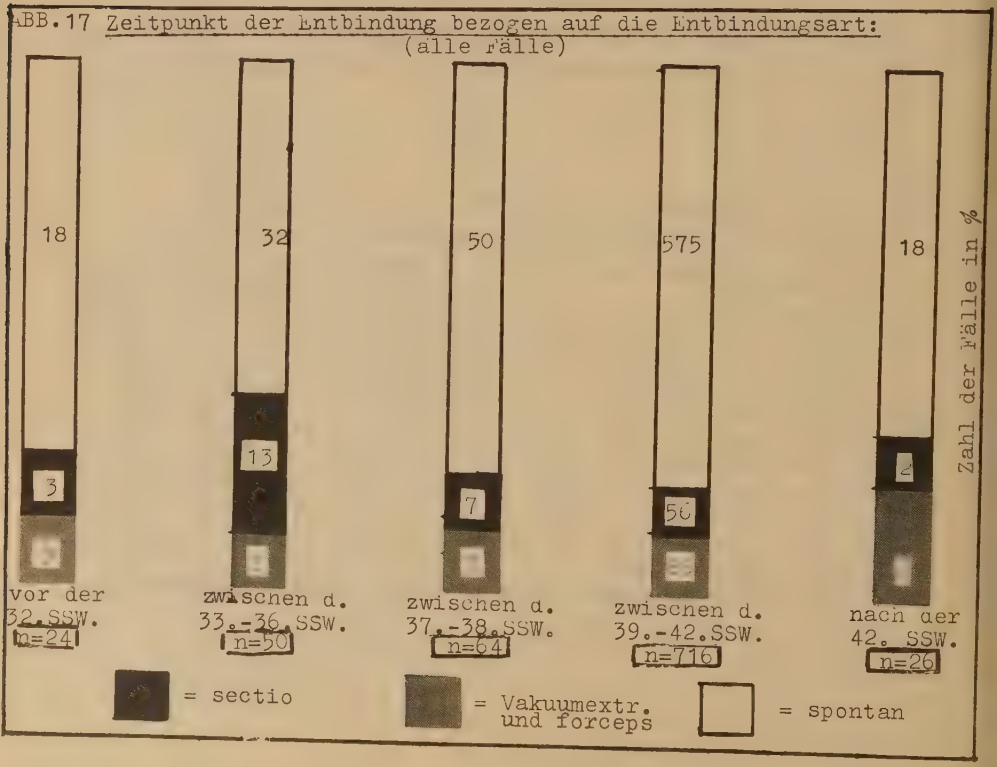
XIII. Zeitpunkt der Entbindung

Zeitpunkt der Entbindung	Zahl der Fälle insgesamt 880 = 100 %	
vor der 32. Ssw.	24	2,7 %
zwischen d. 33. -36. Ssw.	50	5,7 %
zwischen d. 37. -38. Ssw.	64	7,3 %
zwischen d. 39. -42. Ssw.	716	81,4 %
nach der 42. Ssw.	26	2,9 %

XIII. Zeitpunkt der Entbindung bezogen auf die Entbindungsart

Zeitpunkt der Entbindung	spontan	operativ	sectio	Vakuumextraktion und Forceps
vor der 32. Ssw.	18 (75%)	8 (25%)	3 (12, 5%)	3 (12, 5 %)
zwischen d. 33. - 36. Ssw.	32 (64%)	18 (36%)	13(26%)	5 (10 %)
zwischen d. 37. - 38. Ssw.	50 (78%)	14 (22%)	7(11%)	7 (11 %)
zwischen d. 39. - 42. Ssw.	575 (80, 3%)	141(19, 7%)	56(7, 7%)	85 (12%)
nach d. 42. Ssw.	18(69%)	8(31%)	2 (8%)	6 (23%)

Insgesamt wurden von den 880 rh. neg. Müttern 691 (78, 5%) spontan entbunden, 189 (21, 5%) operativ, davon 81 (9, 2%) durch sectio, 108 durch Vacuumextraktion oder Forceps. (12, 3 %).



XIII. b.) Zeitpunkt der Entbindung bezogen auf den Rh.-Faktor (bei bestehender ABO-Kompatibilität).

Zeitpunkt d. Entbindung	Zahl d. rh. pos. Kinder	Zahl d. rh. neg. Kinder	Verhältnis rh. pos. zu rh. neg. Kindern
vor d. 32. Ssw. (n=24)	6	1	100 : 26
zwischen d. 33. -36 Ssw. (n = 50)	19	9	100 : 47
zwischen d. 37. u. 38. Ssw. (n = 64)	23	8	100 : 35
zwischen d. 39. -42. Ssw. (n = 716)	225	118	100 : 53
nach d. 42. Ssw. (n = 26)	4	5	100 : 125

Wenn man das Verhältnis der Rh. pos. zu den rh. neg. Kindern betrachtet, fällt einem folgendes auf:
Vor der 39. Ssw. wurden auf 100 Rh. pos. Kinder nur 36 rh. neg. Kinder entbunden, termingerecht (zwischen der 39. und 42. Ssw.) war das Verhältnis Rh. pos. zu rh. neg. 100 : 53.
Bei den Kindern, die nach der 42. Ssw. entbunden wurden, kamen auf 100 Rh. pos. Kinder 125 rh. neg. Kinder.

XIII. c.) Zeitpunkt der Entbindung auf den Zustand des Kindes bezogen

Zeitpunkt der Entbindung	Letalität des Kindes
vor der 32. Ssw.	58 %
zwischen d. 33. -36. Ssw.	32 %
zwischen der 37. -38. Ssw.	4, 7 %
zwischen der 39. -42. Ssw.	1, 54%
nach der 42. Ssw.	0 %

Auffallend ist hier die hohe Sterblichkeit der 1. Gruppe (Entbindung vor der 32. Ssw.) von 58 % und der 2. Gruppe (Entbindung zwischen der 33. und 36. Ssw.) von 32 %, die teils auf Rh.-Schädigung, teils auf mangelnde Reife und Lebensfähigkeit zurückzuführen ist.

XIV. Rhesusfaktor des Kindes

Von den 861 auf den Rhesusfaktor untersuchten Neugeborenen
rh. neg. Mütter sind 553 Kinder Rh. pos.
und 308 Kinder rh. neg.

Die 861 untersuchten rh. negativen Mütter bekamen zu 64 % ein Rh. pos. und zu 36 % ein rh. negatives Kind;

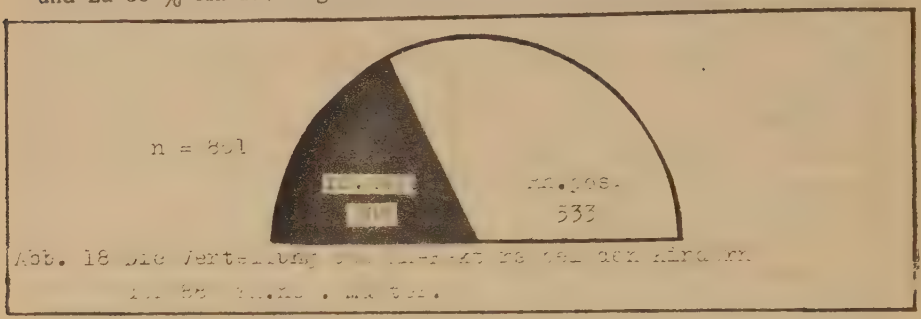


Abb. 18 Die Verteilung [illegible]

XV. Letalität aller 880 erfaßten Kinder insgesamt

Es leben 838 Kinder, (95,2 %)
22 starben bis einschließlich 3. Lebenstag,
5 starben nach dem 3. Lebenstag,
15 starben intrauterin.
Letalität: 4, 8 %.

XV. a.) Letalität der 553 Rh. pos. Kinder

Es leben 532 Kinder (96, 2 %)
9 starben bis einschl. 3 Lebenstag,
4 starben nach dem 3. Lebenstag,
8 starben intrauterin.
Letalität: 3, 8 %.

XV. b.) Letalität der 308 rh. negativen Kinder

299 Kinder leben (97, 08 %)
7 starben bis einschl. 3. Lebenstag,
1 starb nach dem 3. Lebenstag,
1 starb intrauterin.
Letalität: 2, 92 %

Die Sterblichkeit beider Gruppen (Rh. pos. und rh. neg.) läßt sich leider nicht ganz genau bestimmen, da bei intrauterinem Fruchttod mit starker Maceration in 6 Fällen keine Blutgruppe bestimmt worden ist.

XV.) Letalität und Anamnese

Von 82 Kindern der rh. neg. Mütter, die in der Anamnese intrauterin oder post partum gestorbene Kinder angegeben hatten, sind 8 gestorben (1 intrauterin und 7 post partum). Das entspricht einer Letalität von 9, 75 %.

XVI.) Kompatibilität im ABO-System.

Von den insgesamt 880 untersuchten Fällen wurden 518 auf ABO-Kompatibilität überprüft.
Dabei waren 418 Kinder ABO kompatibel = 80,7 % (Gruppe I),
100 Kinder ABO inkompatibel = 19,3 % (Gruppe II).

Gruppe I (n=418) Von den 418 im ABO System verträglichen Kindern waren 277 Kinder Rh.pos.,
97 Kinder rh. neg.

Von den später geborenen 277 ABO kompatiblen und Rh.pos. Kindern konnten in der Schwangerschaft bei ihren Müttern durch indirekten Coombstest in 48 Fällen (17,3 %) Antikörper festgestellt werden.

Gruppe II. (n=100) Von den 100 im ABO System unverträglichen Kindern waren 69 Rh.pos.,
31 rh.neg.

Von den später geborenen 69 ABO inkompatiblen und Rh.pos. Kindern konnten in der Schwangerschaft bei ihren Müttern durch indirekten Coombstest in 6 Fällen (8,7%) Antikörper festgestellt werden.

XVII.) Hbf-Kontrolle bei der Mutter im Wochenbett.

Von 526 auf fetale Erythrozyten untersuchten rh.neg. Müttern

waren 455 Frauen Hbf negativ,
71 Frauen Hbf positiv. (13,5 %)

XVII. a.) Untersuchung der 71 Hbf pos. Mütter hinsichtlich des Rhesusfaktors des Kindes.

Von 71 Frauen mit Hbf-haltigen Erythrozyten hatten 69 eine Rh.-Konstellation.
97 % aller rh. neg. "Hbf pos." Mütter hatten ein Rh.pos. Kind geboren.

XVII. b.) Hbf-Nachweis und Kompatibilität im ABO-System zwischen Mutter und Kind

Von 35 Hbf.pos. Befunden lag bei 30 Fällen eine ABO-Verträglichkeit, in 5 eine Unverträglichkeit vor. Der Schutzmechanismus durch eine ABO-Inkompatibilität kam in einem Siebentel aller Fälle nicht zur Geltung.

XVII. c.) Untersuchung der 71 Hbf positiven Mütter hinsichtlich der Letalität ihrer Kinder

Von den 71 Neugeborenen starben 3 (=4, 2%) Kinder.

XVIII.) Applikation von Anti-D-Serum

Die Indikation für die Gabe von Anti-D-Immunglobulin post partum war für folgende Mütter gegeben:

a) Rh-Konstellation (Mutter rh. neg., Kind Rh. pos.),

b) Keine bereits vorausgegangene Immunisierung, (indirekter Coombstest negativ), wobei später auf die ABO Kompatibilität nicht eingegangen wurde, weil die Inkompatibilität im ABO-System eine Immunisierung nicht ausschließt.

XVIII. a.) Anti-D-Prophylaxe der 69 Hbf positiven Mütter

Anzahl der behandelten Fälle	Applikation von 200 µg Immunglobulin Anti-D
43	1x
16	2x
8	3x

Durch den positiven Hbf-Befund war anzunehmen, daß sich eine größere Menge fetaler Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf befand, darum war öfters eine höhere Anti-D-Gabe indiziert. So wurden mehr als die Hälfte aller 69 "Hbf.-positiven" Mütter mehrmals mit Anti-D prophylaktisch behandelt.

XIX.) Die Anti-D-Prophylaxe insgesamt

Im ganzen wurden 265 Mütter behandelt.

a) Kompatibilität
davon waren 185 Frauen im ABO System mit ihrem Kind kompatibel und 37 inkompatibel.

(in 43 Fällen wurde die ABO Verträglichkeit nicht festgestellt).

XIX. b) Dosierung von Anti-D-Immunglobulin

Anzahl der behandelten Fälle	Applikation von 200 µg Immunglobulin Anti-D
239	1 x
18	2 x
8	3 x

XIX. c) Anschreiben der mit Anti-D behandelten Mütter und Antikörper-Nachkontrolle

Von den 265 mit Anti-D behandelten Frauen kamen 4-6 Monate post partum 162 Patientinnen zur Antikörpernachkontrolle. Bei 160 von ihnen (98,8 %) war der indirekte Coombstest negativ, bei 2 war er positiv.

XX.) Zweit- und Dritt-Schwangerschaften (33 Fälle)

XX. a) Vorausgegangene rh. neg. Schwangerschaft (Kind rh. neg.)

Von den 10 rh. neg. Müttern, die in der vorausgegangenen Schwangerschaft ein rh. negatives Kind bekamen, wurden in der darauffolgenden Schwangerschaft 7 wieder von einem rh. neg. Kind entbunden.
3 Frauen bekamen ein Rh. pos. Kind (im mütterlichen Kreislauf ließen sich keine fetalen Erythrozyten nachweisen) und wurden post partum prophylaktisch mit Anti-D behandelt; bei der späteren Nachkontrolle (5 Monate später) waren 2 Patientinnen AK. negativ, die 3. angeschriebene Frau kam nicht zur Nachkontrolle.

XX. b) Vorausgegangene Rh. pos. Schwangerschaft (Neugeborenes Rh. positiv) ohne Antikörper (23 Fälle)

Mit Anti-D Prophylaxe

6 von 23 rh. neg. Müttern, die von einem Rh. positiven Kind entbunden worden sind, erhielten post partum Anti-D und zeigten später in der darauffolgenden, wieder "Rh. pos." Schwangerschaft keine Antikörper, obwohl von diesen 6 Frauen in der vorhergehenden Schwangerschaft 5 Hbf positiv und 1 Hbf negativ waren.

Ohne Anti-D Prophylaxe

Von den 17 mit Anti-D nicht behandelten Müttern waren 3 sensibilisiert worden; diese 3 Patientinnen zeigten bei der darauffolgenden Schwangerschaft einen positiven indirekten Coombstest.

Alle nicht sensibilisierten 20 Mütter dieser Gruppe wurden dann post partum mit Anti-D behandelt. Zu der späteren Nachkontrolle kamen 12 Patientinnen, bei denen keine Antikörper nachgewiesen werden konnten.

XX. c) Drittgraviditäten nach Anti-D-Applikation

2 dieser Frauen wurden erneut schwanger u. zeigten während der Schwangerschaft einen negativen indir. Coombstest.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER RHESUS-KARTEI mit vergleichenden Literaturangaben

Sensibilisierungsraten

Über die Häufigkeit des morbus haemolyticus neonatorum, der ja zur Grundlage eine Rh-Sensibilisierung verlangt, gibt es größtenteils übereinstimmende Literaturangaben.

Etwa auf jede 200. Geburt kommt ein morbus haemolyticus neonatorum durch Unverträglichkeit gegen den Rh. Faktor (D).

(Betke, Spielmann und Schneider) (35, 18, 25).

Bei der Anzahl sensibilisierter Frauen pro 100 rh. neg. Patientinnen gehen die Werte jedoch ziemlich auseinander.

Autor	Arbeitsgruppen	Sensibilisierungsrate
Clarke (5) (1968)	Edinburgh	9 %
	Liverpool	21 %
	New York	12 %
	Canada	6 %
	Schweden	7 %
Pfleiderer (22) (1965)		4 - 10 %
Hinselmann (13)(1968)		5 - 10 %
Schneider (28) (1968)		7,5 %
Wentworth (33) (1967)		9,5 %
I. UFK. München (1969)		11 %

Die Überwachung der sensibilisierten Schwangeren

Alle rh. neg. Patientinnen wurden nach Möglichkeit während der Gravidität auf inkomplette Rh-Antikörper hin untersucht. In 80 Fällen (11 %) konnten wir durch den indirekten Coombstest Antikörper nachweisen; 66 dieser Frauen wurden später von einem Rh. pos. Kind entbunden, oder 7, 5 % aller rh. neg. Mütter bildeten während der Schwangerschaft Antikörper gegen einen Rh. pos. Feten.

Pfleiderer untersuchte 189 Antikörperträgerinnen; 17 % wurden von einem rh. neg. Kind entbunden.

An der 1. UFK. München bekamen von den 80 AK. pos. Frauen 14 (17, 5%) ein rh. neg. Kind.

Zur weiteren Überwachung der rh. sensibilisierten Schwangeren benutzten wir die Amniocentese. Die spektralanalytische Untersuchung des Fruchtwassers ergab an der 1. UFK. München eine mittlere Gesamtgenauigkeit von 77, 6 %.

Die Untersuchungsgenauigkeit der Amniocentese

Autor		Untersuchungsgenauigkeit
Mast (21)	1969	91, 2 %
Berg (37)	1967	85 %
Kubli u. Spielmann (18)	1967	80 - 90 %
1. UFK. München	1969	77, 6 %

Einteilung der an morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Kinder. (Nach Liley) (19)

Stadien:

I. Leicht erkrankt.
Hämoglobinwert des Kindes liegt über 16g%, (wobei zu beachten ist, daß die hämolytische Anämie durch die Neugeborenenpolyglobulie zeitweilig maskiert werden kann. (Keller - Wiskott).(35)

II. Mittelschwer erkrankt.
Das Hämoglobin liegt zwischen 9 - 16 g%.

III. Schwer erkrankt.
Hämoglobinwert unter 9g%.

Indirekt versucht man nun durch die spektralanalytische Untersuchung des Fruchtwassers den Bilirubinspiegel bezw. Hämoglobinwert des Rh.-geschädigten Kindes zu errechnen und dadurch eine Korrelation zu den 3 geforderten Stadien zu erhalten.

Die 3 Verdachtszonen nach Liley sollten den 3 Stadien der Rh-Schädigung möglichst genau entsprechen. Siehe Abb. 1

Die Untersuchungsergebnisse der Amniocentese hinsichtlich des Schweregrades der Rh-Schädigung.

Zone I (unverdächtige Zone) Geforderter Hb-Wert des Kindes über 16 g %			
Zahl der Fälle insgesamt	davon Rh. pos. Kinder	Kinder mit einem abweichenden Hb-Wert	Untersuchungsgenauigkeit
Nach Mast (21) 49 (1969)	35 (71%)	4	91,8 %
I. UFK. München 13 (1969)	4 (70%)	1	92,3 %

P. S.: An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß Mast für die leichte Erkrankung einen Hb-Wert über 15 g%, für die mittelschwere Erkrankung 9-15g% und für die schwere Erkrankung einen solchen unter 9g% angibt.

Zone II (Beobachtungszone) Geforderter Hb-Wert zwischen 9 und 16 g %			
Zahl der Fälle insgesamt	davon Rh. pos. Kinder	Kinder mit einem abweichenden Hb-Wert	Untersuchungsgenauigkeit
nach Mast (21) 34	34 (100%)	6	82,3 %
I. UFK. München 29	27 (93,3 %)	10	65,5 %
Zone III (Schädigungszone) Geforderter Hb-Wert unter 9g%			
Zahl der Fälle insgesamt	davon Rh. pos. Kinder	Kinder mit einem abweichenden Hb-Wert	Untersuchungsgenauigkeit
Nach Mast (21) 25	24 (96%)	1	96 %
I. UFK. München 12	12 (100%)	3	75 %

Therapie der Rh.-geschädigten Kinder (praenatal)

Intrauterine Transfusion

Die Indikationsstellung war durch das Liley-Schema gegeben. An der I. UFK. München wurden bisher 5 intrauterine Transfusionen durchgeführt.
2 dieser dann zur Welt gekommenen Kinder starben später, 3 blieben am Leben.

Erfolgsaussichten der intrauterinen Transfusion:

Jz.	Autor	Quotient von überlebenden zu toten Kindern	Überlebens-chance
1968	Marconi (20)	7 : 2	71 %
1969	Mast (21)	4 : 11	36 %
1961	Liley (19)		50-60 %
1969	I. UFK. München	3 : 2	60 %

Postpartale Therapie

Bei allen überlebenden Rh.pos. Neugeborenen mit pos. direktem Coombstest mußte wegen des Anstiegs des Bilirubinspiegels eine Austauschtransfusion vorgenommen werden. Die Höhe der Bilirubinkonzentration entscheidet über die Austauschhäufigkeit, daher korreliert die Zunahme des ΔE-Wertes mit der Zahl der Transfusionen.

Austauschhäufigkeit in den 3 Verdachtszonen nach Liley.

Austauschhäufigkeit

1969	Mast (21)	1. UFK. München
Zone I	1, 5	1, 45
Zone II	1, 9	1, 8
Zone III	5	3

Die Austauschhäufigkeit bezieht sich auf die ausgetauschten Patienten (Austauschtransfusion pro Patient) und gibt an, wie oft die erkrankten Neugeborenen ausgetauscht werden mußten, bis der Bilirubinspiegel in der Norm lag. Mit Zunahme der Gefährdung der Feten durch morbus haemolyticus neonatorum steigt auch die Austauschhäufigkeit. Insgesamt genügte bei den erkrankten Neugeborenen (Rh. pos. Kinder mit positivem direkten Coombstest) bei über der Hälfte (32) eine Austauschtransfusion, einem Viertel (14) mußte 2 Mal und einem Fünftel (11) 3, 4 und 5 Mal Blut transfundiert werden.

Die perinatale Letalität der "Rhesusgeschädigten"Kinder

a) perinatale Letalität insgesamt

Arbeitsgruppe	perinatale Letalität
Molliers, Davies, Walker, Murray 21)	15 %
Preisler u. Schneider (24, 25) 1968	30 %
Hinselmann & Kubli (13) 1968	20 %
I. UFK. München 1969	18 %

b) intrauteriner Fruchttod

Arbeitsgruppe	intrauteriner Tod
Preisler & Schneider (24, 25) 1968	15 - 30 %
Hinselmann u. Kubli (13) 1968	13 %
Betke (35) 1969	16 %
I. UFK. München 1969	10, 6 %

Die perinatale Letalität und Anamnese der rh. neg. Mütter

Alle rh. neg. Schwangeren, die in der Anamnese tot oder intrauterin abgestorbene Kinder angegeben hatten, brachten in 10 % aller Fälle ein totes oder post partum gestorbenes Kind zur Welt.

Vergleichswerte der 3 Verdachtszonen nach Liley

Blutwerte	Zone I	Zone II	Zone III
Hämoglobin: g. Hb./ 100 ml Blut	18, 20	13, 98	11, 40
Bilirubin: mg Bil. / 100 ml. Blut	3, 25	4, 91	5, 73

Post partum fiel durch die zunehmende Rh-Schädigung von Zone I bis zu Zone III der Hämoglobinspiegel ab, im gleichen Maß stieg die Bilirubinkonzentration.

	Zone I	Zone II	Zone III
Apgarscore	9, 38	7, 68	3, 50
Geburtsgewicht in g.	3500	2840	2275

Mit zunehmendem Schweregrad des morbus haemolyticus neonatorum mußte die Geburt oft vorzeitig eingeleitet werden, was sich in dem fallenden Apgarwert, bzw. Geburtsgewicht bemerkbar macht.

Zeitpunkt der Entbindung, Art der Entbindung:
In der Zone I mußten 23 % in der Zone II 45 % und in der Zone III 100 % aller Fälle vor der 39. Schwangerschaftswoche entbunden werden; ebenso stieg die Sectiofrequenz von 7, 7 % der Zone I, von 31 % der Zone II bis zu 33 % der Zone III.

Letalität:
Wegen der zunehmenden Rh-Schädigung einerseits und der mangelnden Reife andererseits stieg die perinatale Letalität von 0 % der Zone I, von 6, 9 % der Zone II bis auf 58 % der Zone III.

Vergleichswerte zwischen den AK. positiven (indir. Coombstest positiv) u. AK. neg. Fällen

Zeitpunkt der Entbindung.

Von den Schwangeren, bei denen während der Gravidität Antikörper nachgewiesen werden (80 Fälle), mußten auf Grund einer anzunehmenden Rhesusinkompatibilität 47 % vor der 39. Schwangerschaftswoche entbunden werden - im Gegensatz zu den "Antikörper-negativen" Schwangeren, die nur in 10, 5 % aller Fälle (insgesamt 800) vorzeitig entbunden wurden.

Art der Entbindung.

22 % aller AK. pos. Kinder kamen durch sectio zur Welt, wohingegen die Sectiofrequenz bei den AK. neg. Fällen nur bei 7, 9 % lag.

Letalität.

Die Sterblichkeit war bei den Fällen mit pos. indir. Coombstest 4 Mal so hoch wie bei denen mit netativem Antikörpersuchtest (Sterblichkeitsrate von 3, 75 %), die intrauterine Sterblichkeit lag bei den AK. pos. Kindern sogar 8 Mal so hoch wie bei den AK. negativen. (1 %).

Zeitpunkt der Entbindung aller 880 rh. neg. Fälle.

a) Zeitpunkt der Entbindung, auf die Entbindungsart bezogen. Die meisten Spontangeburten (80, 3 %) wiesen d i e Gruppe Schwangerer auf, die termingerecht zwischen der 39. und 42. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Bei den Frauen, die ihr Kind zwischen der 37. u. 38. Schwangerschaftswoche zur Welt brachten, gab es zu 78 % Spontangeburten, während vor der 32. Ssw. nur 68 % aller Kinder spontan geboren wurden.

Letalität (aller Fälle)

Je kürzer die Tragzeit, desto größer wird die Letalität; daß die Sterblichkeitskurve nicht linear abnehmen kann, erhellt die Tatsache, daß bei einer verkürzten Tragzeit eine Multiplikation zweier, die Letalität stark betreffender Faktoren stattfindet: Das sind
a) der Schweregrad des morbus haemolyticus neonatorum und
b) der Mangel an Lebensreife.

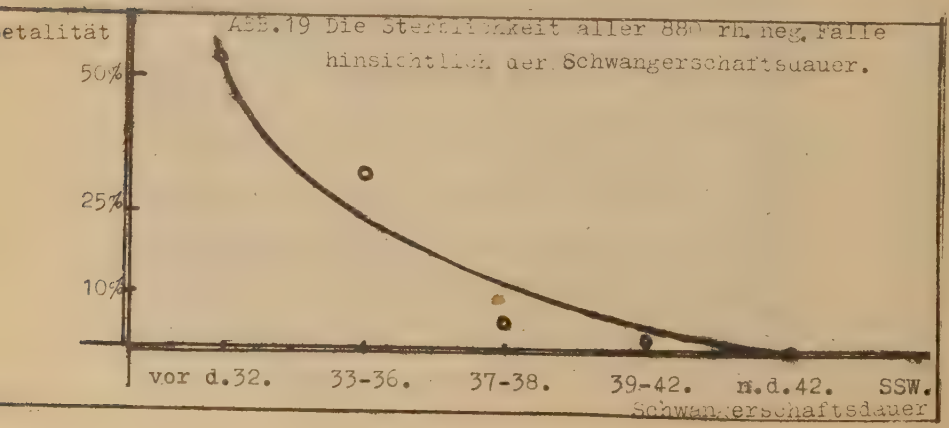


Abb.19 Die Sterblichkeit aller 880 rh. neg. Fälle hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer.

Nachweis fetaler Erythrozyten

Da die Grundlage für eine Rhesusimmunisierung das Vorhandensein von fetalen antigenen Rh. pos. Erythrozyten ist, haben sich viele Wissenschaftler um eine brauchbare Methode bemüht, um im mütterlichen Blut auch fetale Bestandteile diagnostizieren zu können.

An der I. UFK. München bedienten wir uns der Methode nach Kleihauer und Betke (15, **3**), die den Vorteil einer großen Empfindlichkeit mit schneller Durchführbarkeit verbindet.

Doch treten bei der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse nach dieser Methode einige Schwierigkeiten auf.

1. Ein Teil der Hbf-haltigen Zellen im kindlichen Kreislauf sind sicher mütterlicher Herkunft und damit nicht antigen. Preisler (24).
2. Preisler und Schneider (25) berichten von der "Späteinschwemmung fetaler Erythrozyten" durch Resorption des "Hbf-haltigen" Retroplacentarblutes über Tuben, Bauchhöhlen und Lymphsysteme. Daher sollte eine Untersuchung auf Hbf-Zellen einige Tage post partum nochmals erfolgen.
3. Da es sich bei den eingeschwemmten fetalen Erythrozyten nicht um eine molekulare Lösung handelt, die sich auf Grund des unterschiedlichen Konzentrationsgradienten verteilt, sind quantitative Rückschlüsse bei einem Hbf-positiven Befund schwer zu ziehen.

Aus diesen Gründen gibt es auch recht unterschiedliche Literaturangaben über die prozentuale Häufigkeit von rh. neg. Müttern mit nachgewiesenen Hbf-haltigen Erythrozyten.

ABB.20 prozentuale Häufigkeit der Hbf. pos. Befunde.

Forschergruppe	Zahl der untersuchten rh. neg. Mütter	Zahl der Hbf-pos. rh. neg. Mütter
Haering (9) 1967	255	55 (21 %)
Althoff, Schellong, Stahl (2) 1969	716	525 (73,3 %)
Preisler und Schneider (24) 1966	1136	312 (27,4 %)
I. UFK. München 1969	526	71 (13,5 %)

Der Nachweis von Hbf-haltigen Erythrozyten hinsichtlich der Kompatibilität im ABO-System.

Entgegen früher vertretener Ansichten, daß ABO inkomplette fetale Erythrozyten durch die im mütterlichen Kreislauf vorhandenen Isoantikörper sofort zerstört werden und damit ein Nachweis unmöglich gemacht wird, lag an der I. UFK. München in einem Siebtel aller Hbf-positiven Befunde eine Inkompatibilität im ABO-System vor. Aus diesem Grund sollte die ABO-Kompatibilität bei der Indikation der Prophylaxe mit Anti-D-Globulin heute keine Rolle mehr spielen.

Die für eine Sensibilisierung erforderliche Menge antigenen Blutes.

Über die Blutmenge, die zu einer Sensibilisierung führt, gibt es recht unterschiedliche Angaben:
Kubli und Spielmann (10) geben an, daß schon 0,5 ml- 1,3 ml fetales Rhesus-pos. Blut für eine Erstimmunisierung genügen, Welsch (32) spricht sogar von nur 0,1 ml Rh. pos. Erythrozyten (0,01 %) Hbf-Zellen, die bei 8 von 97 Frauen eine Sensibilisierung verursacht hatten; Betke gibt hierfür eine Menge von weniger als 0,1 ml kindlichen Blutes an. Preisler und Schneider (24) haben gefunden, daß es sich bei den meisten Fällen einer Erstsensibilisierung um eine Mikrotransfusion von 0,25 ml (0,1 - 0,5 ml) fetalen Rh.-pos. Blutes handelt.

Alle diese Ursachen beeinflussen die Sensibilisierungsrate, daher seien abschließend noch die Gründe für eine Nicht-Sensibilisierung im Rh.-System genannt.

Nach Kubli und Spielmann (18) bleibt die Antikörperproduktion der Mütter aus bei:

a) einem Fehlen einer fetomaternalen Transfusion,

b) einem heterozygoten Kindesvater,

c) den vielen Fällen einer Inkompatibilität im ABO-System,

d) der Unfähigkeit einer Bildung von Antikörpern,

e) der Selektivität der funktionellen "Plazentarschranke" für komplette und inkomplette Antikörper WIENER (34) .

Die Prophylaxe der Rh.-Sensibilisierung mit Immunglobulin Anti-D.

Es kann auf Grund der Untersuchungen zahlreicher Autoren als gesichert gelten, daß die Gabe von Immunglobulin Anti-D eine Sensibilisierung vermindert.

Dosierung und Wirkungsweise.

Nach PREISLER und SCHNEIDER (25) handelt es sich bei den meisten Fällen einer fetomaternalen Transfusion um eine sogenannte Mikrotransfusion (2-5 ml Blut) , deshalb ist eine höhere Dosierung als 200 γ g Immunglobulin selten erforderlich.

PFLEIDERER (1) fand, daß man bei einer Einschwemmung von 10 ml Rh. pos. Blut mit einer Mindestdosis von 200 γ g Immunglobulin auskommt; diese Behandlung garantiert eine 99 %ige Sicherheit.

Bei einer eventuellen Makrotransfusion ist die Dosierung dem Einzelfall anzupassen. 38 % aller mit Anti-D behandelten Mütter mußten mehrmals mit Anti-D behandelt werden.

Ob eine Sensibilisierung auftritt, hängt nicht von der Verweildauer Rh. positiver Erythrozyten im mütterlichen Blut ab, sondern nur von der Geschwindigkeit, mit der die fetalen Erythrozyten eliminiert werden.

PREISLER und SCHNEIDER (24) geben an :

Wenn man zu 1 ml Rh.pos. Blut 1 ml Anti-D Serum gibt, sind nach 72 Stunden alle Rh. pos. Erythrozyten verschwunden; die Sensibilisierungsrate wäre noch sehr hoch, weil die Elimination zu langsam erfolgt. Gibt man jedoch Antikörper im Überschuß (10 - 26 ml Anti-D-Serum) , dann erfolgt ein Totalabbau innerhalb von 12 Stunden; eine Sensibilisierung tritt nicht ein.

Wirksamkeit der Anti-D-Prophylaxe

Nachdem das Immunglobulin Anti-D im mütterlichen Kreislauf eine Halbwertszeit von etwa 20 Tagen hat, kann man es nach 3 Monaten kaum, nach 5 Monaten nicht mehr nachweisen. (PREISLER (37) .
Deshalb führten wir bei 265 post partum mit Anti-D Behandelten eine Nachkontrolle in einem Zeitraum von ungefähr 5 Monaten nach der Geburt durch.
Mit dem indirekten Coombstest konnten von 162 Frauen nur bei 2 Fällen (1, 2 %) inkomplette Antikörper nachgewiesen werden. In 98, 8 % aller Fälle gab die Antikörpernachkontrolle einen negativen Befund und schließt eine Immunisierung gegen den Rh. -Faktor deshalb mit Sicherheit aus.

Ob es sich bei den beiden AK. pos. Fällen um eine schon bereits vorliegende, nicht erkannte Sensibilisierung oder um ungenügend behandelte Makrotransfusionen handelt, muß offen bleiben.

Erfolg der Anti-D-Prophylaxe

Autor	Jahres-zahl	Sensibilisierungsrate:	
		ohne Anti-D-Prophylaxe	mit Anti-D-Prophylaxe
SCHNEIDER (28)	1968	7, 5 %	0, 2 %
CLARKE (5)	1968	10, 0 %	0, 4 %
I. UFK. München	1969	11, 0%	1, 2 %

Nachfolgende Schwangerschaft.

Nach der Anti-D-Prophylaxe verliefen 6 Zweitschwangerschaften (Kind Rh. pos.) und 2 Drittschwangerschaften ohne Antikörper (negativer indirekter Coombstest während der Gravidität) .

VII. Klinische Schlußfolgerung.

Die Zahl der gegen den Rh-Faktor des Kindes sensibilisierten Mütter läßt sich durch die Anti-D-Prophylaxe erheblich senken, wenn man eine genügend hohe Dosierung von Anti-D-Serum bei der sogenannten fetomaternalen Makrotransfusion (Einschwemmung von mehr als 2 bis 5 ml fetalen Blutes in den mütterlichen Kreislauf) verabreicht. Deshalb sollte auch nicht auf die von KLEIHAUER und BETKE (3) angegebene Methode zum Nachweis von Hbf-haltigen Zellen verzichtet werden.

Für die Überwachung aller Rh-sensibilisierten Schwangeren sollte man Spezialkliniken bevorzugen, die auf dem Gebiet der Rhesusinkompatibilität Erfahrung haben; bei diesen Schwangeren sollte man nach vorhergegangener Placentalokalisation die Amniocentese öfters durchführen, um den Schweregrad des morbus haemolyticus neonatorum genauer beurteilen zu können, damit evtl. die Geburt vorzeitig eingeleitet werden kann oder eine intrauterine Transfusion rechtzeitig durchgeführt werden kann. Hierzu sollte das von Liley entwickelte Schema zu Rate gezogen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verläufe von 880 rh. neg. Schwangerschaften von April 1967 bis Juli 1969 wurden analysiert. (Das sind 16,5 % aller Geburten in diesem Zeitraum). Dabei sollte untersucht werden:

Die Sensibilisierungsrate der Schwangeren, die perinatale Sterblichkeit und die Art und der Zeitpunkt der Entbindung sensibilisierter Mütter, die Treffsicherheit der Spektralanalyse des Fruchtwassers, der therapeutische Erfolg der intrauterinen Transfusion, der Nachweis von Hbf-haltigen Zellen im Wochenbett und die Bedeutung der Kompatibilität im A-B-O System für eine Sensibilisierung und schließlich die Wirkung der Anti-D Prophylaxe.

ERGEBNISSE:

RHESUSFAKTOR DES NEUGEBORENEN : Die rh. neg. Schwangeren wurden zu 64 % (n = 553) von einem Rh. pos. und zu 36 % (n = 308) von einem rh. neg. Kind entbunden.

SENSIBILISIERUNGSRATE : Bei 724 Frauen wurde der indirekte Coombstest durchgeführt. 80 (11 %) waren Antikörperträgerinnen; von diesen wurden 66 (82,5 %) von einem Rh. pos. und 14 (17,5 %) von einem rh. neg. Kind entbunden. Bei A-B-O Kompatibilität lag die Sensibilisierungsrate mit 17,3 % (48 von 277 Fällen) doppelt so hoch wie bei A-B-O Inkompatibilität mit 8,7 % (6 von 69 Fällen).

Die PERINATALE STERBLICHKEIT betrug bei einer Gesamtsterblichkeit von 4,8 % bei den Kindern unsensibilisierter Mütter 3,7 % bei denen Sensibilisierter 15 % und bei den rhesusinkompatiblen Fällen lag sie bei 18 %. Bei 10 % aller Frauen, die schon in der Anamnese ein totes Kind hatten, war das Kind wieder perinatal verstorben.

ART UND ZEITPUNKT DER ENTBINDUNG : 38 (47,1 %) der 80 sensibilisierten Schwangeren wurden vor der 39. Schwangerschaftswoche entbunden. (7 vor der 32. Ssw., 18 zwischen der 33. - 36. Ssw., 13 zwischen der 37. - 38. Ssw.), 58 (72,5 %) Kinder wurden spontan geboren (inclusiv 2 Kopfschwartenzangengeburten bei intrauterinem Fruchttod), 18 (22,5 %) kamen durch Kaiserschnitt und 4 (5 %) durch Vakuumextraktion zur Welt.

Die SPEKTRALANALYSE DES FRUCHTWASSERS hatte folgendes Ergebnis:

Bei 54 Schwangeren wurde die Amniocentese durchgeführt. In der Zone I (13 Fälle) gab es eine Abweichung von der Norm (geforderter Hb-Wert des Kindes über 16 g%), in der Zone II (29 Fälle) waren es 10 Abweichungen (Norm 9 - 16 g%), und in der Zone III (12 Fälle) wurden 3 Abweichungen (Norm unter 9 g%) festgestellt. Daraus resultiert eine mittlere Genauigkeit der Prognose von 77,6 % .

Eine INTRAUTERINE TRANSFUSION wurde in 5 Fällen schwerer Rh-Schädigung durchgeführt. (3 Kinder überlebten) ; bei 57 an m.h.n. erkrankten Neugeborenen mußten bis zu 5 mal Austauschtransfusionen vorgenommen werden. Je höher der ΔE-Wert, bzw. der kindliche Bilirubinspiegel lag, desto größer war die Zahl der Austauschtransfusionen.

Eine EINSCHWEMMUNG FETALER ERYTHROZYTEN in den mütterlichen Kreislauf wurde in 13,5 % (n = 71) aller untersuchten Fälle gefunden. In 35 der "Hbf. pos." Fälle bestand eine A-B-O Kompatibilität zwischen Mutter und Kind, bei 5 lag eine A-B-O Inkompatibilität vor. Das entspricht einem Verhältnis von 7 : 1. Eine Inkompatibilität im A-B-O System stellt also eine rel. Schutzfunktion für eine Sensibilisierung dar.

Zur PROPHYLAXE des M. H. N. wurde Immunglobulin Anti-D appliziert; bei der späteren Antikörpernachkontrolle 4 - 6 Monate post partum fiel der indirekte Coombstest bei 160 (98,8 %) Patientinnen negativ, bei 2 positiv aus.
Anschließend an eine Geburt mit Anti-D Prophylaxe wurden 6 Zweit- und 2 Drittschwangerschaften beobachtet.
In allen Fällen konnten keine Antikörper beobachtet werden.

KLINISCHE SCHLUßFOLGERUNG:
==========

Zur Prophylaxe eines m.h.n. sollte Anti-D besonders beim Vorliegen einer fetomaternalen Makrotransfusion in genügend hoher Dosierung appliziert werden. Eine rhesusinkompatible Schwangerschaft sollte in Kliniken überwacht werden, die zur genaueren Beurteilung des Schweregrades der Rh-Schädigung die Amniocentese durchführen und die möglichst auf dem Gebiet der intrauterinen Transfusion, bzw. vorzeitigen Geburtseinleitung Erfahrungen haben.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1.) "3. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rhesussensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D (27. u. 28. Jan. 1968 in Freiburg), Tagungsbericht"
Gebh. u. Frauenheilk. 28, H. 6. Juni 1968.

2.) Althoff W., G. Schellong und M. Stahl:
Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh. - Sensibilisierung M. M. W. 111. Jg., H 25, 20. Juni 1969.

3.) Betke, K., E. Kleihauer:
"Fetaler und bleibender Blutfarbstoff in Erythrozyten und Erythroblasten von menschlichen Feten und Neugeborenen"
Blut, Bd. IV, H. 5. Nov. 1958.

4.) Bevis, D. C. A. Composition of liquor amnü in haemolytic disease of newborn. Lancet 2 (1950) p. 443.

5.) Clarke, C. A. : Prevention of Rhesus-Iso-Immunization"
The Lancet, Sat. 6. Juli 1968.

6.) Ders. : The use of amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastasis fetalis. Pediatrics 35 (1965) 836.

7.) Dördelmann, P., E. Frauenrath:
"Zur Einschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf". Gebh. u. Frauenheilk. Jg. 29, H. 1, Jan. 1969.

8.) Haering M., P. H. Wernus, J. Bokelmann:
"Zur Frage der antenatalen Beurteilung des morbus haemolyticus neonatorum durch Fruchtwasseruntersuchungen"
Gebh. u. Frauenheilk. 27 (1967) S. 814.

9.) Haering: "Erfahrungen mit der Anti-D-Globulin-Prophylaxe.
Gebh. u. Frauenheilk. 27, H. 7. Juli 1967.

10.) Hickl, E. J. : Untersuchungen über das Vorkommen von fetalen Erythrozyten im mütterlichen Blut bei morbus haemolyticus neonatorum. Gebh. u. Frauenheilk. 22 (1962).

11.) Hindemann, P. :
"Die gezielte Rhesus-Sensibilisierungs-Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin". Gynaecologia 166: 179 - 186, 1968, No. 2.

12.) Hindemann, P. :
"Gezielte Rhesus-Sensibilisierungsprophylaxe"
ÄP Jg. XX, Nr. 94, 23. Nov. 1968
Gynaecologia Bd. 166, Nr. 2, 179, 1968.

13.) Hinselmann, M., F. Kubli:
"Rhesussensibilisierung und Morbus haemolyticus fetalis"
Der Gynäkologe Bd. 1, H. 2. Dez. 1968.

14.) Keenan, H., W. H. Pearse:
"Transplacental Transmission of Fetal Erythrocytes"
Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963) 1096.

15.) E. Kleihauer, H. Braun, K. Betke:
"Demonstration von fetalem Haemoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstriches".
Klin. Wschr. 35, H. 12, 15.6.1957.

16.) Klinisches Wörterbuch, Psychrembel,
Verlag: Walter de Gruyter & Co.
1969, S. 152

17.) H. Krieg, E. Göltner, H. Schmidt:
"Zur Frage des Übertrittes fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf".
Med. Welt, Nr. 20, 14.5.1966.

18.) Kubli F. und W. Spielmann:
"Morbus haemolyticus neonatorum - Antenatale Aspekte.
Schwangerschaft und Geburt. Thieme Verlag 1967.

19.) Liley, A. W. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensibilitation.
Am. I. Obstet, Gyn. 1961, Bd. 82, S. 1359.

20.) Maroni E. und Schreiner W. E.:
Erfahrungen mit der intraperitonealen foetalen Transfusion bei schwerem morbus haemolyticus neonatorum.
Gebh. u. Frauenheilk. 28 (1968).

21.) Mast H.: "Morbus haemolyticus neonatorum".
Beilageheft zu Bd. 170 der Zeitschrift für Geburtshilfe 1969. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

22.) Pfleiderer, A.: Die Geburtenfolge bei im Rh-System sensibilisierten Frauen. Gebh. u. Frauenheilk. 25 (1965) 12, S. 1177.

23.) Pfleiderer, A., H. U. Hinger:
"Über die Spätprognose des Morbus haemolyticus neonatorum" Med. Welt 18, Nr. 34, 26.8.1967.

24.) Preisler, O., J. Schneider:
"Der gegenwärtige Stand der Prophylaxe gegen Rh-Sensibilisierung mit Anti-D-Seren".
Gebh. u. Frauenheilk., 26, H. 5. Mai 1966, S. 732.

25.) Preisler O. u. J. Schneider:
Die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung mit Anti-D-Gammaglobulin.
Med. Welt 2. Nov. 1968, Nr. 41.

26.) Queenan: Modern Management of the Rh-Problem.
Hoeber Medical Division Oct. 1967.

27.) Schneider, J., O. Preisler, M. Haering, H. Krüger, H. Welsch, W. Althoff, M. Stahl, G. Schellong:
"Verhütung des Morbus haemolyticus neonatorum durch Anti-D-Applikation bei der Mutter".
Dtsch. med. Wschr. 92, Nr. 33, Aug. 1967.

28.) Schneider , J.:
"Zur Prophylaxe der Rh-Erythroblastose"
Klin. Wschr. 46, H. 12. Juni 1968.

29.) Schneider, J.:
"Zur Frage der Mindestdosis bei der prophylaktischen Anwendung von Immunglobulin-Anti-D".
Gebh. u. Frauenheilk. 28, H. 10. Okt. 1968.

30.) Spielmann, W.:
"Rhesusfaktor-Sensibilisierung"
DMW H. 3. Jg. 94, 17. Jan. 1969.

31.) Stahl, M., W. Althoff, G. Schellong:
"Verhütung der Rh-Erythroblasose durch Anti-D-Applikation bei der Mutter".
Mschr. f. Kinderheilk. Bd. 116, H. 6, S. 236 - 237.

32.) Welsch, H.:
"Postpartale Anti-D-Prophylaxe in der Praxis".
Gebh. u. Frauenheilk. Jg. 28, H. 12. Dez. 1968.

33.) Wentworth, P.:
The Placenta in Cases of Hemolytic Disease of the Newborn". Am. I. of Obstet and Gynec. 98 (1967) No. 2

34.) Wiener, A. S.: "Permeability of the human placenta to isoantibodies. J. Laborat. Clin. Med. 31 (1946) 1020.

35.) Keller - Wiskott: "Lehrbuch der Kinderheilkunde".
Georg Thieme Verlag, 1969.

36.) Zipursky, A., Pollock, J., Neelands P., Chown, B., Israels, L. G.: The transplacental passage of foetal red-blood-cells and the pathogenesis of Rh-immunization during pregnancy. Lancet II (1963) p. 489.

37.) Tagungsbericht.
Gebh. u. Frauenheilk., 27 H. 7. Juli 1967.

38.) Bayer. Statistisches Landesamt
Zahl der Geburten 1969: (BDR) 903 458.

Herzlich danken möchte ich
Herrn Professor Dr. E. - J. Hickl
für die Überlassung des Themas und die
Korrektur des Manuskripts;
Herrn Dr. Winkler und Herrn cand.
med. Brunswicker sowie Frau Filian
danke ich für die Unterstützung bei der
Durchführung dieser Arbeit.

X. Lebenslauf

Ich, Friedemann Puls, Sohn des Oberingenieurs und Verkaufsdirektors Alfred Puls bei der Firma M.T.U., Friedrichshafen/Bodensee, wurde am 19. April 1945 in Tettnang/Baden-Württemberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Friedrichshafen trat ich dort 1956 in das Graf Zeppelin-Gymnasium ein, wo ich 1966 mein Abitur machte.

Im gleichen Jahr erhielt ich die Zulassung zum Medizin-Studium in München, bestand 1967 das Vorphysikum und im Sommer-Semester 1968 das Physikum.

Im Dezember 1971 habe ich das Staatsexamen abgelegt.